

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ДНІПРОВСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

МЕТОДИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

з мікробіологічного супроводу

дітей з муковісцидозом

Дніпро – 2022

УДК 616.43-008.9-056.7-053.2-093(083.13)

DOI: <https://doi.org/10.31612/guidelines-2022-6>

Методичні рекомендації з мікробіологічного супроводу дітей з муковісцидозом: / Д. О. Степанський, О. В. Іщенко, І. П. Кошова – Дніпро, 2022. – 43 с.

*Методичні рекомендації схвалено Центральною методичною комісією
Дніпровського державного медичного університету:
протокол №10 від 30.08.2022.*

*Методичні рекомендації входять до переліку наукової продукції
Міністерства охорони здоров'я України, призначеної для впровадження
досягнень медичної науки в сферу охорони здоров'я: випуск 8 від 13.06.2022.*

Укладачі:

Степанський Д. О., д. мед. н., професор, завідувач кафедри мікробіології, вірусології, імунології та епідеміології Дніпровського державного медичного університету

Іщенко О. В., викладач кафедри мікробіології, вірусології, імунології та епідеміології Дніпровського державного медичного університету

Кошова І. П., к. мед. н., доцент, викладач кафедри мікробіології, вірусології, імунології та епідеміології Дніпровського державного медичного університету

Рецензенти:

І. П. Колеснікова, д. мед. н., проф., завідувач кафедри епідеміології Національного медичного університету ім. О. О. Богомольця;

В. П. Ковальчук, д. мед. н., проф., завідувач кафедри мікробіології Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова.

Методичні рекомендації укладені з урахуванням існуючого досвіду надання медичної допомоги дітям хворим на муковісцидоз і присвячені мікробіологічним аспектам – забір та транспортування біологічного матеріалу, особливостей бактеріологічного дослідження та тестування отриманих культур на чутливість до антибіотиків. Окремо розглянуті питання попередження інфікування патобіонтами асоційованими з муковісцидозом. Методичні рекомендації призначені на допомогу лікарям загальної практики та пульмонологам, що надають допомогу пацієнтам з муковісцидозом, а також працівникам бактеріологічних лабораторій, що працюють з таким біологічним матеріалом.

СПИСОК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АБТ	– антибактеріальна терапія
БАЛ	– бронхоальвеолярний лаваж
ВООЗ	– Всесвітня організація охорони здоров'я
ІФА	– імуноферментний аналіз
МВ	– муковісцидоз
МДК МВ	– мультидисциплінарна команда, що надає допомогу при МВ
НТМ	– нетуберкульозні мікобактерії
ОФВ1	– об'єм форсованого видиху на 1 секунду
ПЛР	– полімеразна ланцюгова реакція
ТРБМ	– трансмембранний регуляторний білок муковісцидозу
CDC	– Centers for Disease Control and Prevention, Центри з контролю та профілактики захворювань
EUCAST	– European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, Європейський комітет з тестування на чутливість до антибіотиків
FFP3	– filtering facepiece 3 class – респіратор 3 класу
MALDI-TOF	– Matrix Assisted Laser Desorption/Ionization, Матрично-активована лазерна дисорбція/іонізація (мас-спектрометрія)
<i>MRSA</i>	– метицилін-резистентний <i>Staphylococcus aureus</i>

ЗМІСТ

СПИСОК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ	4
ЗМІСТ	5
ВСТУП	5
1. МІКРОБІОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ПАТОГЕНІВ АСОЦІЙОВАНИХ З МВ	6
2. РОЛЬ КЛІНІЧНОГО МІКРОБІОЛОГА ПРИ НАДАННІ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ ПАЦІЄНТАМ З МВ	11
3. ПРЕАНАЛІТИЧНИЙ ЕТАП МІКРОБІОЛОГІЧНОГО ДОСЛІДЖЕННЯ ПРИ МВ: ВИМОГИ ДО ЗАБОРУ ТА ТРАНСПОРТУВАННЯ МАТЕРІАЛУ	15
4. АНАЛІТИЧНИЙ ЕТАП МІКРОБІОЛОГІЧНОГО ДОСЛІДЖЕННЯ.....	20
5. ПОСТ-АНАЛІТИЧНИЙ ЕТАП: ВЗАЄМОДІЯ МДК МВ.....	31
ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	35

ВСТУП

МВ є моногенним захворюванням, на яке страждають щонайменше 100 000 людей у всьому світі. Причиною захворювання є мутації в гені ТРБМ, який функціонує як хлорний канал на апікальній поверхні епітеліальних клітин і забезпечує транспорт хлору та бікарбонатів. Такий дефект призводить до дегідратації та ацидифікації слизових оболонок, і, як наслідок, появи в'язкого секрету екзокринних залоз. В дихальних шляхах виникає порушення мукоциліарного кліренсу з подальшим розвитком порочного кола «хронічне запалення – хронічна інфекція», в патогенезі якого неможливо визначити первинний компонент. І хоча середня очікувана тривалість життя при МВ продовжує зростати завдяки доступності антибіотиків та модуляторів ТРБМ, різні інфекційні агенти і сьогодні залишаються безпосередньою загрозою. Типові мікроорганізми, які виділяють від пацієнтів з МВ наділені особливими факторами вірулентності, зокрема стійкістю до антибіотиків та здатністю утворювати особливі фенотипи, які потребують особливої уваги та можуть викликати складнощі в індикації та ідентифікації.

Надання медичної допомоги пацієнтам хворим на МВ вимагає мультидисциплінарного підходу з використанням найкращих доступних практик. Мікробіологічний профіль пацієнта враховується при комплексній оцінці стану дихальної системи, проте є також важливим і для організації інфекційного контролю в закладах охорони здоров'я, що надають допомогу хворим на МВ.

В даному керівництві ми виклали рекомендації з мікробіологічного супроводу пацієнтів з МВ, засновані на сучасних доказових даних та існуючій світовій практиці.

1. МІКРОБІОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ПАТОГЕНІВ АСОЦІЙОВАНИХ З МВ

Якість медичної допомоги пацієнтам хворим на МВ, що надається спеціалізованим закладом охорони здоров'я (відділенням) залежить, в тому числі, від якості мікробіологічного супроводу. Вид мікроорганізму, який викликає інфекцію у пацієнта визначатиме план лікування, якість та тривалість життя. Точна та надійна ідентифікація респіраторних патогенів є важливою для забезпечення своєчасного ерадикаційного лікування, раціонального призначення тривалої антимікробної терапії та її повторних курсів [1].

Площа поверхні дихальних шляхів становить приблизно 50–75 м². Верхні дихальні шляхи є вхідними воротами до внутрішнього середовища організму людини. Основними коменсалами нижніх дихальних шляхів є *Bacteroidetes* і *Firmicutes*, в меншій кількості – *Proteobacteria* і *Actinobacteria*. Методом геномного секвенування на основі 16sРНК встановлено провідний таксону мікробіому у більшості здорових людей. Він включає роди *Streptococcus*, *Prevotella*, *Fusobacterium*, *Veillonella*, *Porphyromonas*, *Haemophilus* та *Neisseria*. Цікаво, що в такій добре аерованій ніші міститься значна кількість облигатних анаеробів, зокрема *Prevotella*, *Fusobacterium*, *Veillonella* і *Porphyromonas* [2, 3].

Відсутність або дисфункція ТРБМ суттєво впливає на реологію слизу особливо в дихальних шляхах. Обтурація дихальних шляхів в'язким слизом сприяє полімікробній проліферації та розвитку дисбіозу в дихальних шляхах. В респіраторних зразках хворих на МВ було ідентифіковано понад 1000 видів мікроорганізмів [1, 2, 3].

Тож, мікробіологічний профіль дихальних шляхів при МВ є складним, а його вивчення та оцінка іноді може бути викликом [1, 2]. Вивчення бактеріального мікробіому хворих на МВ викликає труднощі через те, що класичне культуральне дослідження не може забезпечити вичерпне охоплення бактерій [2, 3]. *Actinobacteria*, *Bacteroidetes*, *Firmicutes*, *Fusobacteria* та

Proteobacteria становлять >99% спільноти дихальних шляхів при МВ. Мікробіом нижніх дихальних шляхів містить надмірну кількість демонструє надмірне представлення *Proteobacteria* та *Actinobacteria*. Родовий склад є наступним: *Streptococcus*, *Prevotella*, *Veillonella*, *Rothia*, *Actinomyces*, *Gemella*, *Granulicatella*, *Fusobacterium*, *Neisseria*, *Atopobium* і *Porphyromonas* з варіаціями в таксонах. Різноманіття анаеробів при МВ менше, ніж в здорових дихальних шляхах і є важливим показником патофізіологічних процесів в легенях [3].

В численних дослідженнях показано, що хворі на МВ мають особливий мікробіом з переважаючим різноманіттям патогенів не типових для загальної популяції. Склад респіраторного мікробіому розглядається як основний фактор захворюваності та смертності при МВ [4, 5, 6, 7]. Парадигма, що описує мікробний пейзаж дихальних шляхів при МВ, полягає в послідовній зміні провідних патогенів *Staphylococcus aureus* та *Haemophilus influenzae* на *Pseudomonas aeruginosa* та інші неферментуючі грамнегативні мікроорганізми – *Burkholderia cepacia complex*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Achromobacter xylosoxidans* [3, 8, 9]. Останнім часом з'являється багато повідомлень про роль нетуберкульозних мікобактерій в патології дихальних шляхів при МВ та облігатних анаеробів [9].

Інфікування такими патогенами, зокрема *S. aureus*, відбувається ще в ранньому віці і сягає максимум в 11 – 17 років життя, коли інфікованими стають до 80% дитячої популяції. Зазвичай, *S. aureus* розглядається, як коменсал шкіри та слизових оболонок, проте в патогенезі МВ мікроорганізм має особливе значення. Ключовим фактором патогенності є лейкоцидин, пов'язаний з некротичними інфекціями. Підґрунтям для хронізації легеневої інфекції *S. aureus* є порушення його інтерналізації ТРБМ-дефіцитними макрофагами, зі сторони мікроорганізму – здатність до переходу на ферментативний тип існування [10]. Малі колоніальні форми (МКФ) мають змінену метаболічну активність, здатні уникати ефекторів імунної системи, механічного кліренсу та згубної дії протимікробних засобів [10, 11, 12].

Фактором індукції селекції ауксотрофного фенотипу є гіпоксія, лікування антибіотиками (аміноглікозиди, сульфаніламід, фторхінолон) та ко-інфекція *P. aeruginosa* [13, 14, 15].

S. aureus часто виділяють від хворих МВ і, вірогідніше за все [2, 16]. Отримання та ідентифікація культури *S. aureus*, зазвичай не викликає труднощів, проте селекція ауксотрофного фенотипу потребує додаткових лабораторних заходів. Варто зазначити, що більшість МКФ є нестабільними та здатні до зворотного перетворення в швидкозростаючий і небезпечний дикий тип [11, 12, 15]. Ауксотрофна модифікація, на ряду зі здатністю *S. aureus* набувати стійкості до метициліну та ванкоміцину, розглядаються, як основний фактор невдачі антибактеріальної терапії [16, 17].

P. aeruginosa є найбільш частим патогеном при МВ. Хронічна інфекція є прогностичним маркером і визначає прогноз для життя пацієнта. Зазвичай, лабораторна діагностика інфекції не викликає труднощів [7, 16]. Для мікроорганізму характерним є формування мукоїдного фенотипу та МКФ [8, 18, 19].

B. ceracia complex включає ряд встановлених геномних видів, які називаються геномоварами: деякі приклади: *B. ceracia*, *B. multivorans*, *B. cenoceracia*, *B. vietnamiensis*, *B. stabilis*, *B. ambifaria*, *B. dolosa*, *B. anthina*, *B. pyrrocinia* та *B. pseudomultivorans*. Бактерія є надзвичайно стійкою до більшості протимікробних препаратів, в тому числі колістину, та здатна викликати спалахи серед хворих на МВ. Захворюваність можна знизити лише при використанні суворої сегрегації пацієнтів та дотримання заходів інфекційного контролю. Деякі штами асоційовані з несприятливим прогнозом для життя (наприклад, *B. multivorans*, *B. cenoceracia* і *B. dolosa*), а *B. cenoceracia* є критерієм виключення при трансплантації [7, 16, 20]. Головне питання, чому *B. cenoceracia* здатна колонізувати дихальні шляхи пацієнтів з МВ, залишається без відповіді. Відомо, що патоген також пов'язаний з імунодефіцитом при хронічній гранулематозній хворобі, проте при МВ відсутній подібний імунний дефект. Специфічний зв'язок між МВ та інфектом

постульований лише для *P. aeruginosa*, що використовує дефектний ТРБМ для інтерналізації [8].

B. ceposeparacia має природну стійкість до поліміксинів, аміноглікозидів та більшості β -лактамів. Мікроорганізм може розвивати резистентність практично до всіх класів антимікробних препаратів *in vivo*. Мікроорганізм продукує β -лактамази, ферменти інактивації аміноглікозидів, дигідрофолат-редуктазу. Інші механізми резистентності полягають у модифікації мішені, зміні проникності клітинної стінки та активації ефлюксних насосів. Геном *B. ceposeparacia J2315* містить кодувальні послідовності для всіх п'яти основних сімейств ефлюксних систем [21]. Зазвичай культивування мікроорганізму не викликає складнощів, проте ідентифікація часто може бути викликом.

Тестування на кислото-стійкі бактерії є важливим аспектом мікробіологічного моніторингу. Найчастіше в біологічному матеріалі від хворих на МВ знаходять саме *Mycobacterium abscessus* та *Mycobacterium avium* [17, 22].

Роль грибів в патогенезі МВ залишається відкритою. *Aspergillus spp.* часто виділяють від хворих на МВ, при чому 67–73% позитивних культур припадає на *Aspergillus fumigatus*. Інші види, зокрема *Aspergillus flavus*, *Aspergillus niger* і *Aspergillus terreus* зустрічаються у 2-4% випадків. Слід зазначити, що поширеність *Aspergillus spp.* в зразках мокротиння пацієнтів з МВ збільшується з віком, досягаючи 46%-78% у дорослих. Тестування на гриби роду *Aspergillus*, окрім культурального дослідження, має включати молекулярно-генетичні та імунологічні дослідження. Розвиток хронічного бронхолегеневого аспергільозу є негативною прогностично значущою ознакою [23].

Поширеність виділення дріжджових грибів роду *Candida* в зразках з дихальних шляхів дорослих хворих на МВ сягає 93%. Тривала протимікробна терапія є одним із головних факторів, пов'язаних із колонізацією *Candida spp.* *Candida albicans* є найчастішим видом, який виділяють від пацієнтів з МВ, хоча також повідомлялося про *Candida dubliniensis*, *Candida glabrata*, *Candida*

parapsilosis та *Candida tropicalis*. Деякі автори припускають, що колонізація дихальних шляхів грибами роду *Candida* може бути пов'язана з довгостроковим зниженням ОФВ1 [2, 3, 8].

2. РОЛЬ КЛІНІЧНОГО МІКРОБІОЛОГА ПРИ НАДАННІ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ ПАЦІЄНТАМ З МВ

2.1 Роль клінічного мікробіолога при МВ. Хронічна бронхолегенева інфекція при МВ розглядається як основний фактор захворюваності та смертності. Бронхолегеневе загострення визначається як раптове нещодавнє погіршення клінічних симптомів. Зазвичай причиною є легенева інфекція, яку можна підтвердити шляхом виявлення культури патогену у зразках взятих з дихальних шляхів [23, 24].

Виходячи з вище сказаного, клінічний мікробіолог з досвідом/ навичками роботи в області МВ повинен бути частиною МДК МВ. За напрямком професійної підготовки його роль також може виконувати спеціаліст в області інфекційних захворювань або науковець з необхідними знаннями та досвідом в клінічній мікробіології. Окрім хороших базових знань, клінічний мікробіолог має бути сертифікованим спеціалістом та відвідувати наукові заходи та конференції присвячені МВ.

Клінічний мікробіолог має тісно співпрацювати з усіма відділами діючої мікробіологічної лабораторії та місцевою командою з інфекційного контролю. Для надання допомоги клініцистам з приводу діагностики та лікування інфекцій, клінічний мікробіолог повинен мати знання про широке коло патогенів, асоційованих з МВ. Зокрема, має бути обізнаним про можливі незвичайні мікроорганізми, ризики перехресного інфікування та впливу тривалої хронічної інфекції на мікробіологічне дослідження та лікування [23, 25, 26].

2.2 Загальне бачення лабораторної служби при МВ. Мікробіологічна лабораторія повинна мати можливість забезпечити повний набір тестів, необхідних при МВ. Організація роботи з біологічним матеріалом має виконуватися відповідно до прийнятих керівництв [1, 7, 23]. Лабораторія повинна надавати точні та своєчасні результати МДК МВ за узгодженою схемою, в тому числі невідкладно повідомляти важливі результати.

Працівники лабораторії повинні мати достатню кваліфікацію та знання для роботи з широким спектром патогенів асоційованих з МВ.

В лабораторії повинна існувати система розслідування помилок та інших інцидентів, разом з доказами того, як отриманий досвід використовуються для покращення якості роботи. Бажано, щоб мікробіологічна служба проходила внутрішній та зовнішній аудит. Прикладами аудитів є оцінка часу виконання дослідження (тобто час між отриманням зразка в лабораторії та часом, коли результат буде доступним для МДК МВ), точність ідентифікації та тестування на чутливість, а також відповідне та швидке повідомлення термінових результатів) [23, 25, 26].

2.3 Лабораторна служба та МДК МВ мають погодити:

- зразки з дихальних шляхів, які мають бути відібрані для дослідження – мокротиння, промивні води БАЛ, кашльовий мазок, орофарингеальний мазок;
- зразки, які мають бути відібрані у випадку катетер-асоційованої інфекції;
- зразки для діагностики інших інфекцій, в тому числі при проявах ентериту (кишкові віруси; коли і як тестувати на токсин-продукуючий анаероб *Clostridioides difficile*);
- в кожному конкретному випадку необхідний рівень ідентифікації отриманої культури – вид, рід тощо. Деякі дослідження можуть бути проведені в лабораторії з ширшими діагностичними можливостями (підтвердження вперше виявленої інфекції *Burkholderia spp.* з точною видовою ідентифікацією);
- метод та частоту визначення забору матеріалу (як часто МДК МВ має надсилати зразки для рутинного нагляду та коли додатковий забір має бути виконаний при підозрі на перехресне інфікування);
- визначення протисиньогнійних антитіл за необхідності;

- доступність діагностичних тестів для грибів та мікобактерій з рівнем ідентифікації та роль їх визначення;
- чутливість до антибіотиків – згідно рекомендацій EUCAST (останні оновлення);
- бажано, щоб мікробіологічна служба мала можливість швидко ідентифікувати віруси, які можуть поширюватися між пацієнтами – відомі патогени (напр., вірус грипу) та емерджентні (напр., коронавіруси);
- які саме результати мають бути невідкладно повідомлені по телефону МДК МВ – вперше виявлена інфекція *P. aeruginosa*, нове виділення *B. cepacia complex* та інші види *Burkholderia*, *MRSA*, вірогідну присутність *Mycobacterium spp.* в мокротинні тощо;
- рекомендації з організації інфекційного контролю.

Крім того, має бути узгоджено надійну структуру для комунікації між лабораторною службою та МДК МВ (наприклад, телефонний контакт, участь у зустрічах МДК МВ тощо) [23, 25, 26].

2.4 Клінічні поради щодо лікування інфекції. Мікробіолог повинен співпрацювати з МДК МВ для розробки рекомендацій щодо використання антимікробних препаратів, включаючи вибір тактики при ерадикації нової інфекції, лікування загострення та довготривалих пригнічуючих антибіотиків. Метою є зниження захворюваності, частоти та тривалості госпіталізацій, а також відповідальне використання антибіотиків для стримування розвитку резистентності. Має бути можливість до моніторингу лікарських засобів та антибіотиків [23, 25, 26].

2.5 Профілактика та контроль інфекцій. Клінічний мікробіолог повинен співпрацювати з МДК МВ та місцевою командою з інфекційного контролю над розробкою місцевої політики та процедур з контролю та профілактики інфекції відповідно до національних та міжнародних рекомендацій [23, 27, 28, 29]. Ця політика повинна включати:

- ведення пацієнтів з трансмісивними інфекціями з заходами зі стримування поширення агенту;

- нагляд за трансмісивними інфекціями (наприклад, як часто проводити скринінг і які зразки надсилати в лабораторію);
- антибактеріальна терапія носіїв потенційно трансмісивних мікроорганізмів;
- рекомендації для персоналу;
- розслідування спалахів;
- обслуговування приміщення – прибирання, технічне обслуговування обладнання, реконструкція чи перебудова відділення [23, 27, 28, 29].

2.6 Роль у клінічних дослідженнях та зборі даних. Клінічний мікробіолог може приймати активну роль у проведенні клінічних досліджень з МВ, в тому числі забезпечуючи надійну та точну лабораторну підтримку. Клінічний мікробіолог також може допомогти забезпечити доступність результатів центру для національних та міжнародних баз даних [23, 25, 26].

Метою мікробіологічного моніторингу при МВ є нагляд за інфікуванням новими патогенами стабільних пацієнтів та діагностика бронхолегеневого загострення при погіршенні стану. Мікробіологічний моніторинг є обов'язковою частиною поточної та щорічної оцінки стану легень на ряду з визначенням функції зовнішнього дихання [23, 24].

3. ПРЕАНАЛІТИЧНИЙ ЕТАП МІКРОБІОЛОГІЧНОГО ДОСЛІДЖЕННЯ ПРИ МВ: ВИМОГИ ДО ЗАБОРУ ТА ТРАНСПОРТУВАННЯ МАТЕРІАЛУ

Мікробіологічний моніторинг стану дихальних шляхів є важливим аспектом в наданні медичної допомоги дітям з МВ [30, 31]. Результат мікробіологічного дослідження має враховуватися при поточній та щорічній оцінці стану легень [24, 25]. При виборі тактики лікування лікар має спиратися на результати виділення культури.

3.1 Частота мікробіологічного дослідження. Частота забору матеріалу для мікробіологічного дослідження має становити не менше чотирьох разів на рік та при загостренні. При первинному встановленні діагнозу матеріал для дослідження повинен бути взятий якнайшвидше (при першому або другому візиті). Рекомендовано проводити мікробіологічне дослідження при кожному візиті до клініки [30, 31, 32, 33, 34].

Забір матеріалу для мікробіологічного дослідження та виявлення кислото-стійких бактерій проводити щонайменше один раз на рік, додатково обстежують при ознаках інфекції або якщо дитина раніше мала позитивну культуру [25, 34, 35]. На предмет інфікування НТМ обстежують в тому числі дітей, що отримували тривале лікування макролідами (азитроміцином) [25]. Дослідження на НТМ проводиться за наявності мокротиння або БАЛ [17, 23, 35]. Необхідним також є відбір респіраторних зразків після ерадикаційного лікування [23].

3.2 Вибір матеріалу для мікробіологічного дослідження. Найчастіше для мікробіологічного дослідження проводять відбір мокротиння або кашльових мазків. Забір аспірату або мазків з носоглотки може бути корисним при підозрі на інфекцію носових пазух. Забір кашльових та орофарингеальних мазків дозволяється проводити вдома вранці (кашель більш продуктивний), але це не має бути рутинною практикою і є можливим після належного навчання батьків та дитини. Для дослідження на НТМ відбирають лише мокротиння [1, 35].

Кашльові мазки та мокротиння мають достатню чутливість для виділення *P. aeruginosa* та *S. aureus*, проте недостатню прогностичну цінність негативного результату [1].

Так як діти раннього віку не здатні відкашляти мокротиння, зазвичай, у них проводять забір орофарингеальних мазків або ларингеального апсірату [28, 31, 32].

3.3 Техніка збору мокротиння. У кожному ЗОЗ, який надає допомогу дітям з МВ має бути розроблено положення (наказ, протокол, стандартна операційна процедура) про умови і правила збору мокротиння, в якому призначаються відповідальні особи, визначається місце й інженерні вимоги до устаткування, що використовується, регламентується забезпечення витратними матеріалами, визначаються обов'язки персоналу та хворих, детально описується методика якісного та безпечного здійснення збору мокротиння і визначається процедура контролю виконання [36].

Призначається відповідальна особа за збір мокротиння в закладі.

Збір мокротиння всередині закладу здійснюється у спеціальному приміщенні (пункт збору мокротиння). Приміщення необхідно розділити скляною перегородкою (або облаштувати вікно в перегородці) на дві частини: для збирання мокротиння та для медичного персоналу, який контролює цей процес. Оптимально збирати мокротиння у спеціальних кабінах, обладнаних механічною вентиляцією, що забезпечує кратність повітрообміну по витяжці не менше 20. Виведення повітря організовується таким чином, щоб уникнути повторного потрапляння інфекційного аерозолю в приміщення. У пункті збору мокротиння обов'язково встановлюється екранований та відкритий УФ-випромінювачі [22, 29, 36].

За неможливості облаштувати приміщення для збору мокротиння відповідно до зазначених вимог альтернативою є збір мокротиння на відкритому повітрі. Такий варіант є також найбільш доцільним, якщо збір мокротиння не є рутинною діагностичною процедурою в закладі (наприклад,

спеціалізовані амбулаторні та стаціонарні заклади іншого, ніж пульмонологічний, профілю) [22, 31].

Всі процедури, пов'язані з індукцією кашлю, бажано проводити у спеціальних кабінах або відведених для цього приміщеннях із негативним тиском. Пацієнти повинні залишатися в кабінах або приміщеннях до припинення виділення мокротиння і кашлю. Входити до кабіни або приміщення персоналу та іншим хворим дозволяється лише після завершення знезараження контамінованого повітря шляхом бактерицидного УФ-опромінення при роботі відкритого УФ – випромінювача [36].

Якщо пацієнт збирає мокротиння вдома, відповідальна особа має пояснити всі ризики цієї процедури та рекомендувати, щоб збір мокротиння проходив на відкритому повітрі або в окремому приміщенні перед відкритим вікном, без присутності інших людей [22, 29].

У разі, якщо мокротиння необхідно зібрати у пацієнта, який перебуває у тяжкому стані, треба попросити людей, не задіяних у процесі, вийти з приміщення. Збір мокротиння проводити за ввімкненого УФ-випромінювача екранованого типу при закритих дверях. Після збору мокротиння необхідно провітрити приміщення. Медичний працівник під час збору мокротиння повинен надягати респіратор класу захисту FFP3, халат захисний (за необхідності) та медичні рукавички [22, 29, 36].

Якщо збір мокротиння проводиться в кімнаті збору мокротиння, медичному працівникові слід вийти з кабінету, де пацієнт відкашлює мокроту, і спостерігати за пацієнтом через скляну частину дверей [36].

Промивні води бронхів є золотим стандартом для мікробіологічного дослідження при МВ, адже дає можливість отримати найбільш повну інформацію про якісний та кількісний склад нижніх дихальних шляхів [1, 2, 25]. Покази для проведення бронхоскопії – складнощі мікробіологічного діагнозу; відсутня відповідь при лікуванні антибіотиками останнього ряду; вперше встановлена інфекція *P. aeruginosa* та у випадку збереження симптомів при негативній культурі після ерадикаційного лікування тощо.

В день проведення бронхоскопії для дослідження взяти і кашльовий мазок/ мокротиння. Матеріал обов'язково надсилають для мікробіологічного (в тому числі на НТМ, гриби), вірусологічного (реакція імунофлюоресценції) або цитологічного (пінисті макрофаги) досліджень. При підозрі на *Aspergillus spp.* провести ІФА з визначенням рівню галактоманнану – поверхневий антиген гіфів гриба. Якщо показник менше галактоманнану 0,5 – однозначно виключити інфекцію; якщо більше 3,0 – практично гарантує її наявність [1, 2, 35].

Біопсія бронхів проводиться при підозрі на НТМ (особливо у віці від 5 років): виявлення гранулом є підтвердженням захворювання і виключає транзиторну колонізацію.

Індукція мокротиння з використанням інгаляції гіпертонічного сольового розчину через небулайзер. Даний метод необхідно розглянути за відсутності мокротиння, коли дослідження не дає росту значущих патогенів, в таких випадках: прогресивне погіршення функції зовнішнього дихання; рецидивуючий кашель; повторні та тривалі курси пероральних антибіотиків, в тому числі для контролю лікування. Індукція мокротиння має бути розглянута до вирішення питання про бронхоскопію під загальною анестезією [35].

Сучасних даних не достатньо для вибору одного конкретного методу забору біологічного матеріалу через можливі обмеження в якості дослідження з одного боку та/ або ускладнень для пацієнта з іншого [1].

3.4 Транспортування зразків для мікробіологічного дослідження. Традиційна стратегія полягає в тому, що зразок має бути взятий в роботу якнайшвидше після забору, тоді є можливість отримати найбільш точні результати мікробіологічного дослідження. Будь-яка затримка, особливо при зберіганні за кімнатної температури, сприяє росту швидко-ростучих бактерій, які гіпотетично можуть маскувати справжні патогени; і навпаки, стримування надмірного росту за допомогою охолодження може призвести до загибелі чутливих патогенів. Оскільки, як зберігання при кімнатній температурі, так і охолодження можуть вплинути на

остаточну інтерпретацію результатів, сучасні рекомендації виступають на користь невідкладної роботи зі зразком для оптимізації якості аналізу.

На сьогоднішній день консенсус полягає в тому, що, якщо зразки затримуються більш, ніж на кілька годин, їх слід охолодити до 4°C (*P. aeruginosa* витримує таку температуру щонайменше протягом 24 годин, а більшість інших збудників асоційованих з МВ виживають мінімум 1 – 2 год.).

Результати дослідження зразків від дітей з МВ, надісланих до лабораторії поштою без належного пакування, контролю температурного режиму, слід інтерпретувати з обережністю [1].

4. АНАЛІТИЧНИЙ ЕТАП МІКРОБІОЛОГІЧНОГО ДОСЛІДЖЕННЯ

Правильний забір та транспортування матеріалу до лабораторії є відповідальністю спеціалістів клінічного профілю. Належна робота мікробіологічної служби зі зразками та якість ідентифікації отриманої культури є запорукою надійного результату.

4.1 Обробка зразків мокротиння муколітичними агентами.

В'язкість і слизово-гнійний характер мокротиння створюють проблеми для його використання в мікробіологічному дослідженні, особливо коли необхідною є кількісна оцінка результату. Методи гомогенізації та зниження в'язкості включають механічний вплив скляними кульками та використання муколітичних агентів, зокрема дитіотреїтолу [1, 2, 37, 38]. З метою гомогенізації мокротиння робочий розчин дитіотреїтолу змішують 1 : 1 з мокротинням та витримують за температури 37⁰С до 20 хвилин [37, 38]. Використання дитіотреїтолу може бути пов'язане зі зниженням чутливості проби на галактоманнан [39]. Для підвищення вірогідності виділення НТМ із зразків від хворих на МВ рекомендується обробка мокротиння N-ацетилцистеїном, N-ацетил-1-цистеїном, гідроксидом натрію та щавлевою кислотою [1, 2, 17, 22]. Гомогенізація зразка може бути корисною і для кількісної оцінки росту [40].

4.2 Мікроскопія нативного препарату. Фарбування за Грамом зазвичай рекомендується для обробки всіх зразків мокротиння. Даний метод дозволяє якісно оцінити зразок – підрахунок лейкоцитів та епітеліальних клітин. При заборі зразка поганої якості або при негативному культуральному дослідженні, можна рекомендувати повторний забір. Даний метод має недостатню прогностичну значущість негативного результату, тому відсутні достатні докази для обов'язкового рутинного використання методики [1].

Іншим методом, який був запропонований для якісної оцінки мокротиння, є колориметрична карта BronkoTest (Williams Medical), яка є візуальним методом оцінки кольору мокротиння (рис. 1). Тест BronkoTest® був розроблений для вибору лікувальної тактики при хронічній обструктивній

хворобі легень, а з недавніх пір використовують і для дослідження біомаркерів при МВ [2, 41, 42, 43]. В той же час, варто звернути увагу, що використання методу засновується на *суб'єктивній оцінці*, тому інтерпретація результату має бути критичною [44].

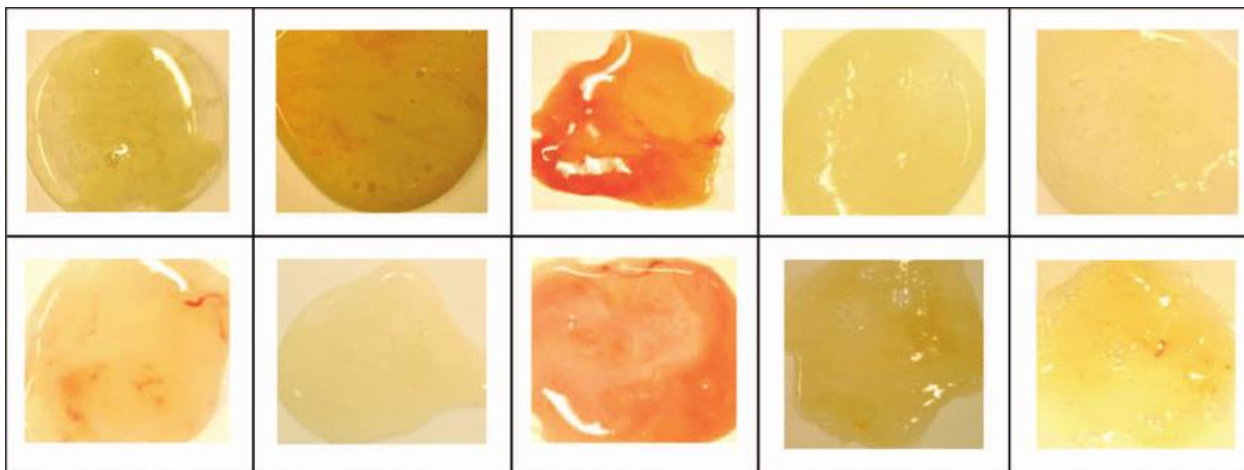


Рис. 1 Колориметрична карта BronkoTest для оцінки мокротиння пацієнтом [41]

Для виявлення кислото-стійких бактерій рекомендовано надавати перевагу флуорохромній техніці фарбування, зокрема аурамін-фенолом, перед іншими методам фарбування, зокрема Циль-Нільсен, оскільки перший є більш чутливим для виявлення НТМ. Однак зазначається, що деякі швидкозростаючі НТМ, такі як *M. abscessus*, можуть надмірно знебарвлюватися і не профарбовуватися за допомогою флуорохромних методів [1, 2].

4.3 Деконтамінація для селекції НТМ. Оскільки клінічна та епідеміологічна важливість НТМ, особливо членів комплексу *M. abscessus*, все більше визнається при МВ, щороку рекомендується проводити культуральне дослідження для виділення мікобактерій, особливо у осіб, які отримують тривалу терапію азитроміцином [25]. Мазки мокротиння можуть бути дуже корисними для оцінки мікробного навантаження в легенях, а результати можуть мати вплив на план лікування [2, 25]. Для мінімізації

росту *P. aeruginosa* та інших швидкозростаючих невибагливих грам-негативних мікроорганізмів рекомендується знезараження N-ацетил-1-цистеїном, гідроксидом натрію та щавлевою кислотою. Зразки слід інокулювати на середовища Міддлбука або Левенштейн-Йенсена [2, 22]. Прицільно питання діагностики та менеджменту інфекцій НТМ розглянуте у відповідних керівництвах [6, 17].

4.4 Особливості бактеріологічного дослідження зразків з дихальних шляхів при МВ. Дихальні шляхи при МВ є полімікробними і містять як швидко зростаючі організми, так і ауксотрофні та/ або повільно зростаючі організми. Це створює такі умови, коли деякі мікроорганізми, зокрема мукоїдна *P. aeruginosa*, розростається та приховує організми, що повільно ростуть, або ті, які присутні в меншій кількості. Селективні поживні середовища, що пригнічують ріст нецільових організмів, та можуть бути дуже корисним для відновлення вибагливих організмів, а використання розрідженого/ гомогенізованого зразка може допомогти при кількісній оцінці мікробного росту.

Після розрідження/ гомогенізації зразка мокротиння (або назофарингеального аспірату) 20 мкл гомогенату, чистого або розведеного 1:1000 засівають на комплект поживних середовищ:

- чистий гомогенат – показники росту 10^2 КУО/мл;
 - неселективний агар для кількісної оцінки всього росту (кров'яний або шоколадний агар);
 - селективні поживні середовища для *P. aeruginosa*, *B. ceracia complex*, *S. aureus*;
- розведення гомогенату 1:1000 – показники росту 10^5 КУО/мл:
 - середовище для виділення *Streptococcus pneumoniae*, *S. aureus*, шоколадний агар з бацитрацином.

Кількісна оцінка зразків, відібраних методом мазку, не представляється можливою [44].

Іноді оцінку росту культури можна проводити напівкількісним методом: 1+, 2++, 3+++, 4++++ [7].

Селективне середовище для *P. aeruginosa* не рекомендується до обов'язкового використання, адже в ряді випадків може відмічатися пригнічення бактеріального росту [1, 2, 7]. Проте використання селективного та хромогенного агарів може пришвидшити ідентифікацію даного патогену [19, 25, 45, 46, 47].

Селективне середовище для *B. ceracia complex* наполегливо рекомендується до використання, оскільки організм має високу клінічну значущість, високий ризик передачі та відносно повільний ріст. Для цього були розроблені численні середовища, включаючи OFPBL, PC-агар, MAST селективний агар і BCSEA. Останні два мають найвищу чутливість та специфічність і є рекомендованими. Окрім того, після інкубації при 37°C бажано залишити посів при кімнатній температурі до тижня. Так як BCSEA є високоселективним середовищем щодо *B. ceracia complex*, то інші стійкі до колістину організми, включаючи *Achromobacter spp.*, *S. maltophilia* або *Inquilinus limosus*, не будуть зростати.

Селективні середовища для *H. influenzae* та *S. aureus* можуть бути дуже корисними для виділення цих організмів із зразків МВ [25]. Зокрема, *H. influenzae* є вибагливим мікроорганізмом й легко може бути пригніченим *P. aeruginosa*. До рекомендованих поживних середовищ належать кров'яний агар збагачений геміном та бацитрацином; інкубація має проводитися в анаеробних умовах; або шоколадний агар з цефсулодином.

Використання манітол-сольового або селективного диференціально-діагностичного агару для *Staphylococcus* значно підвищує вірогідність отримання культури *S. aureus* зі зразків МВ в порівнянні з неселективним середовищем. Хоча селективні середовища для стафілококів є дещо дорожчими, вартість компенсується зменшенням лабораторного часу, оскільки хромогенні маркери в середовищі допомагають відрізнити *S. aureus* від коагулазо-негативних стафілококів.

Іншим селективним середовищем, яке було запропоновано для зразків МВ, є агар Маккея для рутинної кількісної оцінки групи *Streptococcus milleri* [7].

Рекомендації щодо використання селективних поживних середовищ при мікробіологічному дослідженні матеріалу від пацієнтів з МВ наведені в табл. 1.

Табл. 1 Використання селективних поживних середовищ при мікробіологічному дослідженні матеріалу від пацієнтів з МВ [1, 7]

Мікроорганізм	Рекомендоване поживне середовище	Оптимальні умови для інкубації
<i>P. aeruginosa</i>	жодне	Аеробні умови, t – 35-37°C щонайменше 24 год
<i>B. cepacia complex</i>	<i>Burkholderia cepacia selective agar</i> (BCSA) Селективний агар MAST® Oxidation/Fermentation- Polymyxin-Bacitracin-Lactose (OFPBL) агар <i>Pseudomonas cepacia</i> (PC) агар	Аеробні умови, t – 35-37°C до 5 діб
<i>S. aureus</i>	CHROMagar Staph aureus® Манітол-сольовий агар	Аеробні умови, t – 35-37°C щонайменше 24 год
<i>H. influenzae</i>	Кров'яний агар з геміном та бацитрацином (інкубація за умови 5-10% CO ₂) Шоколадний агар з цефзулодином	Анаеробні умови (5-10% CO ₂), t – 35-37°C щонайменше 24 год
Цвілеві гриби <i>Aspergillus fumigatus</i> <i>Pseudallescheria/Scedosporium</i>	Декстрозний агар Сабуро з гентаміцином Декстрозний агар Сабуро з хлорамфеніколом	Аеробні умови, t – 35-37°C до 7 діб

Якісна та кількісна оцінка показників росту проводиться через 24 і 48 год після початку інкубації та щонайменше через 96 год. Продовження інкубації може бути корисним для виділення повільно ростучих мікроорганізмів, а також малих колоніальних форм *P. aeruginosa* та *S. aureus*

[4, 40]. Іноді продовження періоду інкубації може бути пов'язане з появою мікроорганізмів без суттєвого клінічного значення, тому дана рекомендація не є обов'язковою для рутинного використання [1, 2]. Для отримання культури грибів чашки Петрі необхідно витримати за температури близько 30-35°C протягом 7 діб [1, 40].

4.5 Особливості ідентифікації патогенів найбільш часто асоційованих з МВ: методи

Біохімічна ідентифікація

Після виділення чистої культури мікроорганізмів, деякі з них можна легко ідентифікувати за зовнішнім виглядом (морфологія колоній, продукція пігменту, бета-гемоліз на кров'яному агарі, температура росту) з використанням кількох простих тестів (оксидаза, каталаза). Однак через появу атипичних фенотипів при МВ ідентифікація грам-негативних мікроорганізмів може вимагати проведення додаткових досліджень [2, 7].

Використання комерційно-доступних тест-систем є рутинною практикою в багатьох лабораторіях, проте в численних дослідженнях показано можливу не високу чутливість такого методу, зокрема, через відносно повільні темпи росту деяких мікроорганізмів, їх фенотипову мінливість, неадекватну базу даних [2, 48]. Окрім того, таке тестування вимагає щонайменше 48-72 додаткових год. лабораторної роботи, а, отже, й затримки відповіді [2, 7, 18, 48].

Тим не менш, не можна стверджувати, що існуючі докази категорично свідчать про відмову від наборів для біохімічної ідентифікації. Їх використання може бути корисним та суттєво зменшити вартість дослідження [1, 49].

Молекулярно – генетична ідентифікація

Використання ПЛР-ампліфікації та секвенування 16S рРНК, а також ПЛР-ампліфікації в режимі реального часу кількох генів-мішеней може значно підвищити точність ідентифікації. Перший вважається еталонним стандартом для ідентифікації організму. Однак в ряді випадків, через обмежену міжвидову

розрізнявальну здатність секвенування 16S рРНК, може виникати необхідність в ампліфікації кількох генів-мішеней, що може бути замінене менш швидким і більш дорогим методом секвенування 16sРНК. Багато клінічних лабораторій щодня проводять ПЛР-ідентифікацію в реальному часі, і у значній кількості вона витіснила більшість біохімічних тестів, крім найосновніших.

Для ідентифікація *P. aeruginosa*, *B. ceracia complex*, *S. maltophilia* та *Achromobacter spp.* було виявлено ряд генів-мішеней. Однак, щоб точно розрізняти *B. ceracia complex*, *Pandoraea spp.*, *Achromobacter spp.* і деякі *Pseudomonas spp.* часто необхідно секвенування одного або кількох генів [34].

Ідентифікація комплексів *M. avium* та *M. abscessus* також вимагає множинного секвенування генів [2, 7].

Ідентифікація MALDI-TOF

MALDI-TOF MS – це більш сучасний і швидкий метод ідентифікації бактерій та грибів, який рутинно використовується в багатьох клінічних лабораторіях мікробіологічного профілю. Технологія MALDI-TOF MS полягає в створенні унікального пептидного спектру ізоляту, який потім порівнюється з базою даних для ідентифікації організму. Технологія MALDI-TOF має суттєві переваги перед іншими методами, проте єдиним представником *B. ceracia complex*, який може бути достовірно ідентифікований (більше 95%) за допомогою методу, є *Burkholderia multivorans* та *B. gladioli*. [2, 7, 50, 51, 52]. На рис. 2 наведено алгоритм мікробіологічного дослідження при роботі з біологічним матеріалом хворого з МВ.

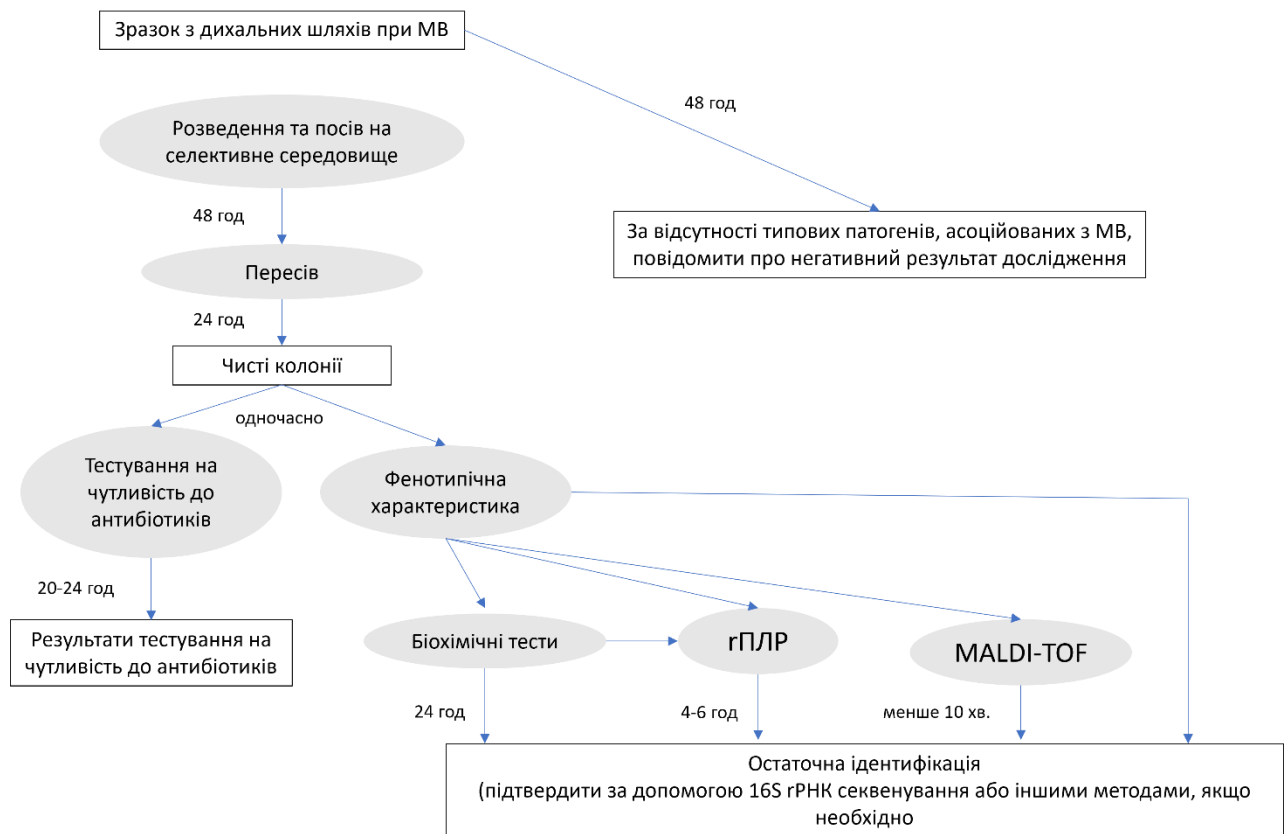


Рис. 2 Схема мікробіологічного дослідження при МВ

4.6 Особливості ідентифікації патогенів найбільш часто асоційованих з МВ: мікроорганізми

Неферментуючі грам-негативні мікроорганізми, які потенційно можуть бути ізольовані від пацієнтів з МВ, та викликати складнощі ідентифікації: *Achromobacter xylosoxidans*, *B. ceracia complex*, *B. gladioli*, *Cupriavidus respiraculi*, *I. limosus*, *Pandoraea apista*, *Pandoraea pulmicola*, *Pandoraea sputorum*, *P. aeruginosa*, *Ralstonia insisiosa*, *Ralstonia mannitolotica*, *Ralstonia pickettii*, *S. maltophilia* [1, 3, 16].

Усі неферментуючі грам-негативні мікроорганізми повинні бути ідентифіковані до видового рівня. Культура *P. aeruginosa* з типовими характеристиками – зелена пігментація, позитивна проба на оксидазу, ріст за температури 42°C – може бути надійно ідентифікована лише на основі даних показників.

Комерційні набори для ідентифікації за біохімічними показниками з урахуванням морфології колоній, проби на оксидазу та антибіотикограми

можуть бути використані для ідентифікації *S. maltophilia*, *Achromobacter spp.*, непігментованої *P. aeruginosa*. Такі системи не можуть використовуватися для ідентифікації *B. ceracia complex*, *Ralstonia spp.*, *B. gladioli*.

Ідентифікації представників *B. ceracia complex*, атипичних ізолятів *S. maltophilia*, *Achromobacter spp.* та *P. aeruginosa* (вперше), а також будь-якого колістин-резистентного ізоляту має бути підтверджена з використанням молекулярно-генетичних технологій.

На рис. 3 наведено алгоритм ідентифікації мікробної культури, виділеної з дихальних шляхів пацієнтів, хворих на МВ.

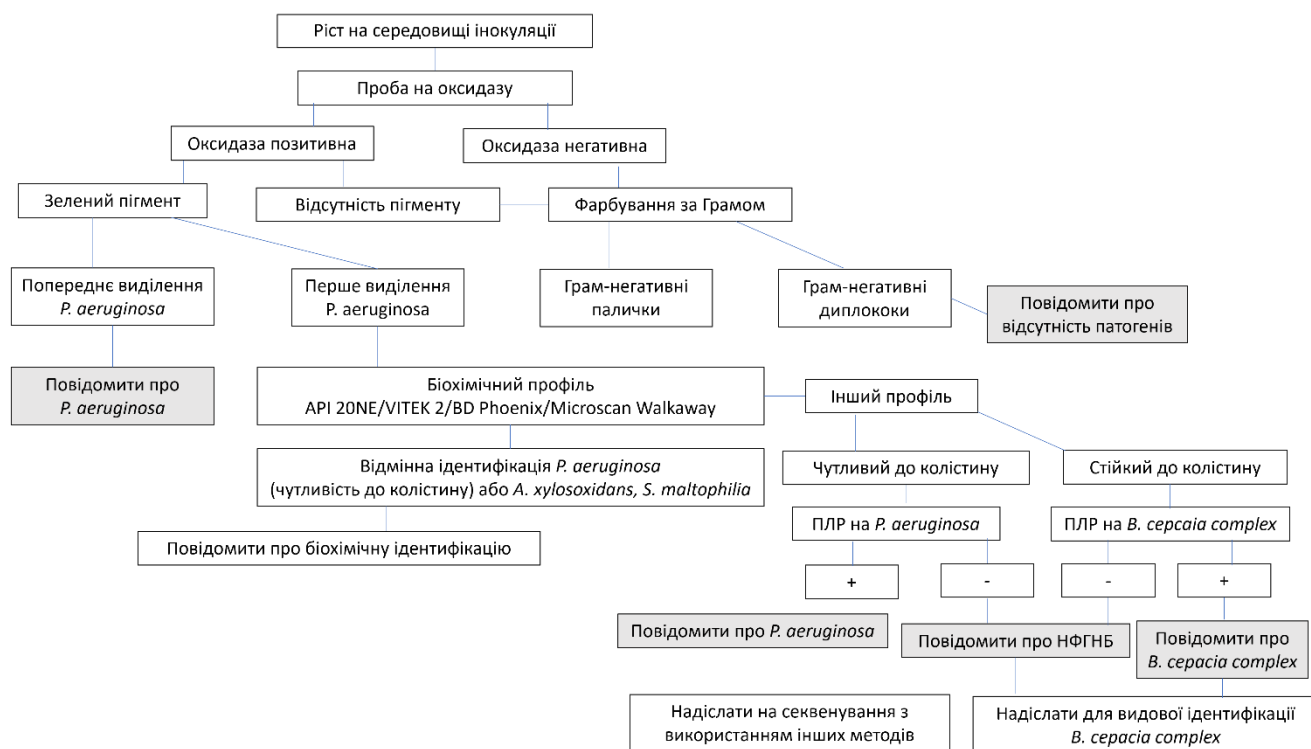


Рис. 3 Алгоритм ідентифікації неферментуючих грама-негативних бактерій, виділених зі зразків з дихальних шляхів хворих на МВ

Особливості колоній *P. aeruginosa* при МВ: мукоїдні – обов’язково має бути повідомлено; колістин-резистентні колонії диференціювати від *I. limosus*; малі колоніальні форми – повільно-ростучі, легко виявити на кров’яному агарі; зазвичай більш стійкі до антибіотиків; непігментовані або зі слабкими оксидазними властивостями; явище аутолізу [40, 46, 49].

При повторному виділенні *P. aeruginosa*, особливо після вдалої ерадикаційної терапії, бажано виключити інфікування іншим штамом. З цією метою проводять молекулярно-генетичні дослідження. Бажано зберігати отримані ізоляти для можливості порівняння з геномом тих, які, ймовірно, можуть бути виділені в майбутньому [7, 16, 33]. Окрім того, описано ряд епідемічних штамів *P. aeruginosa*, що циркулюють серед пацієнтів однакових центрів МВ. Ці штами пов'язані з вищими вірулентними властивостями та мають підлягати нагляду [1, 7, 53, 54, 55, 56].

Зазвичай, ідентифікація *S. aureus* не викликає складнощів, проте при МВ можливим є селекція особливого фенотипу – МКФ. Через метаболічні дефекти культури з таким фенотипом ростуть повільно, тому їх ідентифікація вимагає подовження часу інкубації до 48-96 год. Використання поживних середовищ з додатковими ростовими факторами – кров'яний агар, шоколадний агар, бруцельозний агар – також може бути корисним. Малі колоніальні форми *S. aureus* ідентифікують на основі повільного росту, відсутності типового пігменту та гемолітичних властивостей на середовищі з баранячою кров'ю [1, 2, 7, 11, 13].

4.7 Роль та ідентифікація інших мікроорганізмів. Респіраторні патогени широко поширені в загальній популяції, зокрема *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, але мають менш значущу роль в патогенезі МВ. На них необхідно звернути суттєву увагу лише у випадку рясного росту, тобто більше 10^5 - 10^7 КУО/мл. Це ж стосується і представників сімейства *Enterobacteriaceae*.

A. fumigatus є важливим патогеном при МВ. Варто зауважити, що для підтвердження алергічного бронхоальвеолярного аспергільозу необхідно визначати рівень антитіл до гриба.

Гриби роду *Candida spp.* часто не оказують критичного впливу на патогенез МВ [1, 7, 40].

4.8 Визначення чутливості до антибіотиків: фенотипічно.

Дослідження проводиться згідно з рекомендаціями EUCAST з додатками та оновленнями.

Валідовані методи для більшості мікроорганізмів – диско-дифузійний, метод серійних розведень та Е-тест. Метод серійних розведень є стандартом і покладається на дослідження МІК – мінімальної інгібуючої концентрації. При визначенні чутливості до колістину у грам-негативних та ванкоміцину у грам-позитивних бактерій необхідно спиратися лише на рівень МІК; щодо інших агентів – здебільшого граничні точки доступні для обох методів. Граничні точки можуть змінюватися з таргетним мікроорганізмом, захворюванням, дозуванням та механізмами резистентності [57, 58, 59].

Диск-дифузійний метод має переваги при визначенні індуцибельної резистентності та стійкості до метициліну у *Staphylococcus spp.* Проте визначення МІК має суттєві переваги серед повільно зростаючих мікроорганізмів та видів з високою лікарською стійкістю.

За EUCAST відсутні граничні точки для тестування на чутливість *B. cereacia complex*. Це пов'язано з фенотипічним та генотипічним різноманіттям роду та високим рівнем природної стійкості до більшості антибіотиків, в тому числі колістину. Проте, визначення МІК антибіотика має вплив на вибір лікувальної тактики, а, отже, й прогноз для пацієнта.

Згідно з EUCAST, мікроорганізми можуть бути класифіковані, як чутливі та чутливі при збільшеній експозиції (доза або шлях введення) та стійкі [57, 58, 59].

4.9 Визначення чутливості до антибіотиків: генотипічно.

Генотипічні методи на визначення чутливості до антибіотиків засновані на визначенні генів резистентності або їх продуктів (*mecA*, *vanA*, *vanB*, *PBP2*, *blaZ* тощо).

Генотипічні методи є високо специфічними, проте вони надійно прогнозують стійкість, але не чутливість. Не піддаються кількісній оцінці.

5. ПОСТ-АНАЛІТИЧНИЙ ЕТАП: ВЗАЄМОДІЯ МДК МВ

5.1 Повідомлення про результати дослідження. Має відбуватися вчасно. Про виділення зі зразку неферментуючих грам-негативних мікроорганізмів в будь-якій кількості має бути повідомлено. Інформування про виділення *P. aeruginosa* з мукоїдним фенотипом також є обов'язковим [1, 7, 34].

Про виділення від пацієнта з МВ культури *B. cereacia complex* або іншого колістин-резистентного мікроорганізму та *MRSA* необхідно повідомити в ургентному порядку. Дані збудники можуть легко поширюватися між пацієнтами, тому вимагають невідкладних заходів зі стримування інфекції – інфекційних контроль та сегрегація пацієнтів [1, 7, 28, 29, 34, 35].

5.2 Організація заходів інфекційного контролю при МВ: мікробіологічні аспекти.

Медичний персонал має дотримуватися гігієни рук (обробка рук спиртовмісними антисептиками або миття рук антибактеріальним милом і водою) відповідно до рекомендацій CDC та ВООЗ у таких клінічних ситуаціях [1, 23, 29]:

- перед входом в кімнату і при виході з кімнати будь-якого хворого;
- до і після безпосереднього контакту з будь-яким пацієнтом;
- перед надяганням рукавичок і після зняття рукавичок, як для стерильних, так і для нестерильних процедур;
- після контакту зі шкірою, слизовими оболонками, респіраторними виділеннями або іншими рідинами організму;
- після контакту з предметами (включаючи медичне обладнання) поблизу пацієнта, які можуть бути потенційно забруднені його виділеннями.

Медичним працівникам бажано не носити штучні нігті.

Рекомендовано, щоб медичний персонал дезінфікував свої стетоскопи до та після використання. Стетоскопи, які залишаються в кімнаті пацієнта і призначені для використання лише для цього пацієнта, не потрібно дезінфікувати до і після використання [1, 29].

Всім медичним працівникам рекомендовано дотримуватися заходів безпеки при контакті (тобто носити халат і рукавички) під час догляду за всіма пацієнтами з МВ, незалежно від результатів посіву респіраторних зразків, в амбулаторних та стаціонарних умовах [1, 23, 24, 29].

Відсутній однозначний консенсус щодо носіння масок медичними працівниками при наданні допомоги людям з МВ. Однак рекомендовано використовувати маски відповідно до інструкцій CDC, а саме:

а. Хірургічні (процедурні, ізоляційні) маски носить медичний персонал, який доглядає за будь-яким пацієнтом з підозрюваними або підтвердженими патогенами, які передаються крапельним шляхом (наприклад, коронавірус, аденовірус, риновірус, вірус грипу або *Mycoplasma pneumoniae*).

б. Медичний персонал повинен носити маски та засоби захисту очей, якщо очікується розбризкування секрету дихальних шляхів відповідно.

с. Респіратори (маски) N-95 використовує медичний персонал, який доглядає за будь-яким пацієнтом відповідно до заходів безпеки (у кімнаті ізоляції повітряно-крапельних інфекцій) у разі підозри або підтвердженої інфекції *M. tuberculosis*.

Рекомендовано поміщати людей з МВ, у яких вперше виділені кислотостійкі бактерії, в рамки заходів безпеки, пов'язаних із повітряно-крапельним шляхом інфікування. Мається на увазі одиночна кімната з негативним тиском, де відбувається більше 12 повітрообмінів на годину, повітря виводиться назовні. Ці заходи рекомендовані в амбулаторних та стаціонарних умовах до виключення інфекції *M. tuberculosis* [1, 23, 24, 29].

Рекомендовано дотримуватися ряду правил при роботі структурного відділення, що надає допомогу хворим на МВ. Враховуючи відсутність остаточної підтримки когортної сегрегації, а також складність і недоліки її впровадження, рекомендації включають відокремлення всіх людей з МВ, незалежно від результатів культурального дослідження їх респіраторних зразків, і виконання рекомендацій з профілактики інфекцій та інфекційного контролю [24, 29].

Враховуючи несприятливий клінічний вплив багатьох патогенів МВ, включаючи *MRSA*, епідемічні штами *P. aeruginosa* та *Burkholderia spp.*, можна розглянути різні години або дні тижня для обслуговування пацієнтів зі однаковими інфекціями в амбулаторних умовах або на денному стаціонарі [24, 29].

Госпіталізованих рекомендовано розміщати в одномісних кімнатах з власною санітарною кімнатою. Лише люди з МВ, які проживають в одному домогосподарстві, можуть спільно проживати в лікарняній палаті. Рекомендовано відокремити дітей у віці до двох років з вперше діагностованим МВ від інших пацієнтів, які обслуговуються в клініці, доки батьки/опікуни не отримають відповідних навичок щодо контролю інфекції та не зрозуміють їх [29]. Рекомендовано проводити респіраторні втручання (наприклад, аерозольну терапію, очищення дихальних шляхів та збір культур дихальних шляхів) у кімнатах пацієнтів. Якщо в одній кімнаті проживають 2 людини з МВ, то процедури, за можливості, слід виконувати, коли іншої людини немає в кімнаті. Рекомендовано, щоб пристрої для очищення дихальних шляхів (наприклад, флаттер, акапелла, пристрій PEP і терапевтичний жилет) були призначені лише для одного пацієнта. Інфекційні краплі можуть поширюватися приблизно на 2 метри. Таким чином, усі люди з МВ (якщо вони не живуть в одному домогосподарстві) повинні бути відокремлені щонайменше на 2 метри один від одного для зменшення ризику передачі повітряно-крапельним шляхом [1, 23, 24, 29].

Стратегії планування та ведення людей з МВ у клініці повинні включати мінімізацію часу очікування в залі очікування. Такі стратегії можуть включати розміщення пацієнта з МВ у кімнаті для обстеження після прибуття, використання системи пейджера, якщо кімната недоступна, поетапний графік роботи клініки, портативне тестування легеневої функції та чергування членів групи МВ у кімнаті для обстеження [24, 29].

Рекомендовано, щоб в усіх закладах, що надають допомогу хворим на МВ, проводилися стандартні заходи з інфекційного контролю – санітарна

обробка приміщення з поточною, плановою та заключною дезінфекцією тощо [1, 23, 24, 29].

5.3 Критерії ерадикації

V. serasia complex: діти вільні від мікроорганізму протягом 2 років, мають принаймні 3 негативних зразки мокротиння, кашльових мазки або БАЛ на рік.

MRSA: коли дитина має щонайменше 3 негативних мазка. Якщо *MRSA* в мокротинні/ кашльовому мазку/ БАЛ – 3 негативних респіраторних проби, кожен з яких береться з інтервалом принаймні 1 тиждень [34, 35].

5.4 Виконання Національного календаря щеплень.

Щорічна вакцинація проти грипу рекомендована дітям з МВ > 6 місяців, всім членам їх сім'ї та медичним працівникам. Особи, що здійснюють догляд за дітьми з МВ у віці < 6 місяців, також повинні отримувати щорічну вакцину проти грипу.

Рекомендовано, щоб діти також отримали вакцинацію проти пневмококової інфекції.

Для дітей з МВ у віці до двох років рекомендовано розглянути можливість застосування палівізумабу для профілактики респіраторно-синцитіального вірусу [31, 32, 33].

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. The UK Cystic Fibrosis Trust Microbiology Laboratory Standards Working Group. Cystic fibrosis is our focus: Laboratory standards for processing microbiological samples from people with cystic fibrosis. 1-st Ed. UK. 2010 – 40 p.
2. Burns JL, Rolain JM. Culture-based diagnostic microbiology in cystic fibrosis: can we simplify the complexity? *J Cyst Fibros.* 2014; 13(1): 1-9. doi: 10.1016/j.jcf.2013.09.004. Epub 2013 Oct 3. PMID: 24094376.
3. Blanchard AC, Waters VJ. Microbiology of Cystic Fibrosis Airway Disease. *Semin Respir Crit Care Med.* 2019; 40 (6): 727–736. doi.org/10.1055/s-0039-1698464.
4. Hatziagorou E, Orenti A, Drevinek P, Kashirskaya N, Mei-Zahav M, De Boeck K; ECFSPR. Changing epidemiology of the respiratory bacteriology of patients with cystic fibrosis-data from the European cystic fibrosis society patient registry. *J Cyst Fibros.* 2020; 19 (3): 376-383. doi: 10.1016/j.jcf.2019.08.006. PMID: 31492646.
5. Cantin AM, Hartl D, Konstan MW, Chmiel JF. Inflammation in cystic fibrosis lung disease: Pathogenesis and therapy. *J Cyst Fibros.* 2015; 14(4): 419-30. doi: 10.1016/j.jcf.2015.03.003. PMID: 25814049.
6. McKone EF, Ariti C, Jackson A, Zolin A, Carr SB, Orenti A, van Rens JG, Lemonnier L, Macek M Jr, Keogh RH, Naehrlich L; European Cystic Fibrosis Society Patient Registry. Survival estimates in European cystic fibrosis patients and the impact of socioeconomic factors: a retrospective registry cohort study. *Eur Respir J.* 2021; 58(3): 2002288. [https://doi.org:10.1183/-13993003.02288-2020](https://doi.org/10.1183/-13993003.02288-2020). PMID: 33678607.
7. Gilligan PH. Infections in patients with cystic fibrosis: diagnostic microbiology update. *Clin Lab Med.* 2014; 34(2): 197-217. doi: 10.1016/j.cll.2014.02.001. Epub 2014 Apr 12. PMID: 24856524; PMCID: PMC7115738.

8. Bhagirath AY, Li Y, Somayajula D, Dadashi M, Badr S, Duan K. Cystic fibrosis lung environment and *Pseudomonas aeruginosa* infection. *BMC Pulm Med*. 2016; 16 (1): 174. doi:10.1186/s12890-016-0339-5
9. Spoonhower KA, Davis PB. Epidemiology of Cystic Fibrosis. *Clin Chest Med*. 2016; 37 (1): 1-8. doi: 10.1016/j.ccm.2015.10.002. PMID: 26857763.
10. Li C, Wu Y, Riehle A, Ma J, Kamler M, Gulbins E, Grassmé H. *Staphylococcus aureus* Survives in Cystic Fibrosis Macrophages, Forming a Reservoir for Chronic Pneumonia. *Infect Immun*. 2017; 21: 85(5): e00883-16. doi: 10.1128/IAI.00883-16. PMID: 28289144.
11. Melter O, Radojevič B. Small colony variants of *Staphylococcus aureus*--review. *Folia Microbiol (Praha)*. 2010; 55(6): 548-58. doi: 10.1007/s12223-010-0089-3. PMID: 21253898.
12. Masoud-Landgraf L, Zarfel G, Kaschnigg T, Friedl S, Feierl G, Wagner-Eibel U, Eber E, Grisold JA, Kittinger C. Analysis and Characterization of *Staphylococcus aureus* Small Colony Variants Isolated From Cystic Fibrosis Patients in Austria. *Curr Microbiol*. 2016; 2 (5): 606-611. doi: 10.1007/s00284-016-0994-z.
13. Ishchenko O, Koshova I, Borysova I, Stepanskyi D. Microbiological features of *Staphylococcus aureus* isolated from respiratory tract of children with cystic fibrosis. *Wiad Lek*. 2021; 74(9 cz 1):2094-2099. PMID: 34725282.
14. Orazi G, O'Toole GA. *Pseudomonas aeruginosa* Alters *Staphylococcus aureus* Sensitivity to Vancomycin in a Biofilm Model of Cystic Fibrosis Infection. *mBio*. 2017; 8 (4): e00873-17. <https://doi.org/10.1128/mBio>
15. Wolter DJ, Onchiri FM, Emerson J, Precit MR, Lee M, McNamara S, Nay L, Blackledge M, Uluer A, Orenstein DM, Mann M, Hoover W, Gibson L, Burns JL, Hoffman LR. Prevalence and clinical associations of *Staphylococcus aureus* small-colony variant respiratory infection in children with cystic fibrosis (SCVSA): a multicentre, observational study. *Lancet Respir Med*. 2019; 7(12): 1027-1038. doi: 10.1016/S2213-2600(19)30365-0.

16. Huang YJ, LiPuma JJ. The Microbiome in Cystic Fibrosis. *Clin Chest Med.* 2016; 37(1): 59-67. doi: 10.1016/j.ccm.2015.10.003. Epub 2015 Dec 23. PMID: 26857768; PMCID: PMC5154676.
17. Daley CL, Iaccarino JM, Lange C, Cambau E, Wallace RJ Jr, Andrejak C, et al. Treatment of nontuberculous mycobacterial pulmonary disease: an official ATS/ERS/ESCMID/IDSA clinical practice guideline. *Eur Respir J* 2020; 56: 2000535. (1)
18. Kidd TJ, Ramsay KA, Hu H, Bye PT, Elkins MR, Grimwood K et al.; ACPinCF Investigators. Low rates of *Pseudomonas aeruginosa* misidentification in isolates from cystic fibrosis patients. *J Clin Microbiol.* 2009; 47(5): 1503-9. doi: 10.1128/JCM.00014-09. PMID: 19261796.
19. Al Ahmar R, Kirby BD, Yu HD. Culture of Small Colony Variant of *Pseudomonas aeruginosa* and Quantitation of its Alginate. *J Vis Exp.* 2020; 156. doi: 10.3791/60466. PMID: 32150164.
20. Lipuma JJ. Update on the *Burkholderia cepacia* complex. *Curr Opin Pulm Med.* 2005; 11(6): 528-33. doi: 10.1097/01.mcp.0000181475.85187.ed. PMID: 16217180.
21. Somprasong N, Yi J, Hall CM, Webb JR, Sahl JW, Wagner DM, Keim P, Currie BJ, Schweizer HP. Conservation of Resistance-Nodulation-Cell Division Efflux Pump-Mediated Antibiotic Resistance in *Burkholderia cepacia* Complex and *Burkholderia pseudomallei* Complex Species. *Antimicrob Agents Chemother.* 2021; 65 (9): e0092021. doi: 10.1128/AAC.00920-21. PMID: 34181473; PMCID: PMC8370192.
22. Floto RA, Olivier KN, Saiman L, Daley CL, Herrmann JL, Nick JA et al.; US Cystic Fibrosis Foundation and European Cystic Fibrosis Society. US Cystic Fibrosis Foundation and European Cystic Fibrosis Society consensus recommendations for the management of non-tuberculous mycobacteria in individuals with cystic fibrosis. *Thorax.* 2016; 71 Suppl 1 (Suppl 1): i1-22. doi: 10.1136/thoraxjnl-2015-207360. PMID: 26666259.

23. Conway S, Balfour-Lynn IM, De Rijcke K, Drevinek P, Foweraker J, Havermans T et al. European Cystic Fibrosis Society Standards of Care: Framework for the Cystic Fibrosis Centre. *J Cyst Fibros.* 2014; 13 Suppl 1: S3-22. doi: 10.1016/j.jcf.2014.03.009. PMID: 24856776.

24. NICE guideline [NG78]: Cystic fibrosis: diagnosis and management. – 2017. – 42 p.

25. Smyth AR, Bell SC, Bojcin S, Bryon M, Duff A, Flume P et al.; European Cystic Fibrosis Society. European Cystic Fibrosis Society Standards of Care: Best Practice guidelines. *J Cyst Fibros.* 2014; 13 Suppl 1: S23-42. doi: 10.1016/j.jcf.2014.03.010. PMID: 24856775.

26. Stern M, Bertrand DP, Bignamini E, Corey M, Dembski B, Goss CH et al. European Cystic Fibrosis Society Standards of Care: Quality Management in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros.* 2014; 13 Suppl 1:S43-59. doi: 10.1016/j.jcf.2014.03.011. PMID: 24856777.

27. Fairweather NH, Jones FW, Harris SA, Collado MD, Shayle A. Thriving alongside cystic fibrosis: Developing a grounded theory of empowerment in children and young people with cystic fibrosis during key life transitions. *Child: Care, Health and Development.* 2021; 47 (4): 484-493.

28. *Pseudomonas aeruginosa* infection in people with cystic fibrosis. Suggestions for prevention and infection control. 2nd ed. Report of the UK Cystic Fibrosis Trust Infection Control Group. – 2011. – 32 p.

29. Saiman L, Siegel JD, LiPuma JJ, Brown RF, Bryson EA, Chambers MJ et al.; Cystic Fibrosis Foundation; Society for Healthcare Epidemiology of America. Infection prevention and control guideline for cystic fibrosis: 2013 update. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2014; 35 Suppl 1: S1-S67. doi: 10.1086/676882. Epub 2014 Jul 1. PMID: 25025126.

30. Sermet-Gaudelus I, Mayell SJ, Southern KW; European Cystic Fibrosis Society (ECFS), Neonatal Screening Working Group. Guidelines on the early management of infants diagnosed with cystic fibrosis following newborn screening. *J Cyst Fibros.* 2010; 9(5): 323-9. doi: 10.1016/j.jcf.2010.04.008. PMID: 20605539.

31. Borowitz D, Robinson KA, Rosenfeld M, Davis SD, Sadosky KA, Spear SL et al.; Cystic Fibrosis Foundation. Cystic Fibrosis Foundation evidence-based guidelines for management of infants with cystic fibrosis. *J Pediatr*. 2009; 155 (6 Suppl): S73-93. doi: 10.1016/j.jpeds.2009.09.001. PMID: 19914445.
32. Lahiri T, Hempstead SE, Brady C, Cannon CL, Clark K, Condren ME et al. Clinical Practice Guidelines From the Cystic Fibrosis Foundation for Preschoolers With Cystic Fibrosis. *Pediatrics*. 2016; 137(4): e20151784. doi: 10.1542/peds.2015-1784. PMID: 27009033.
33. Castellani C, Duff AJA, Bell SC, Heijerman HGM, Munck A, Ratjen F et al. ECFS best practice guidelines: the 2018 revision. *J Cyst Fibros*. 2018; 17(2): 153-178. doi: 10.1016/j.jcf.2018.02.006. PMID: 29506920.
34. Waters I, Wilcox P., Chilvers M, Young A, Kent S., Quon B et al. Cystic fibrosis: care guidelines specific to new acquisition of pulmonary bacteria. 2018: 1-21.
35. Royal Brompton Hospital Paediatric Cystic Fibrosis Team. Clinical guidelines: Care of children with cystic fibrosis. 8-th ed. 2020: 1 – 311.
36. Nakaz MOZ Ukrayiny №287 vid 01.02.2019 «Pro zatverdzhennya Standartu infektsiynoho kontrolyu dlya zakladiv okhorony zdorov'ya, shcho nadayut' dopomohu khvorym na tuberkul'oz» (zi zminamy Nakaz MOZ Ukrayiny №1614 vid 03.08.2021). [In Ukrainian].
37. McClean M, Stanley T, Goldsmith CE, Millar BC, McClurg B, Elborn JS et al. Determination of optimum incubation time for release of bacteria from sputum of patients with cystic fibrosis using dithiothreitol (sputasol). *Br J Biomed Sci*. 2010; 67(2): 89-91. doi: 10.1080/09674845.2010.11978195. PMID: 20669768.
38. Hahn A, Whiteson K, Davis TJ, Phan J, Sami I, Koumbourlis AC et al. Longitudinal Associations of the Cystic Fibrosis Airway Microbiome and Volatile Metabolites: A Case Study. *Front Cell Infect Microbiol*. 2020; 10: 174. doi: 10.3389/fcimb.2020.00174. PMID: 32411616.
39. Prattes J, Koidl C, Eigl S, Krause R, Hoenigl M. Bronchoalveolar lavage fluid sample pretreatment with Sputasol(®) significantly reduces galactomannan

levels. *J Infect.* 2015; 70(5): 541-3. doi: 10.1016/j.jinf.2014.11.005. PMID: 25447710.

40. Daniels JM, de Graaff CS, Vlaspolder F, Snijders D, Jansen HM, Boersma WG. Sputum colour reported by patients is not a reliable marker of the presence of bacteria in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Microbiol Infect.* 2010; 16(6): 583-8. doi: 10.1111/j.1469-0691.2009.02892.x. PMID: 19681947.

41. Cornaglia G, Courcol R, Herrmann J-L, Kahlmeter G, Peigue-Lafeuille H, Vila J. ESCMID: European manual of clinical microbiology. 1-st ed. 2012: 1 – 472.

42. Elborn JS, Perrett J, Forsman-Semb K, Marks-Konczalik J, Gunawardena K, Entwistle N. Efficacy, safety and effect on biomarkers of AZD9668 in cystic fibrosis. *Eur Respir J.* 2012; 40(4): 969-76. doi: 10.1183/09031936.00194611. PMID: 22267768.

43. Elorde R, Limpin ME. The Accuracy of BronkoTest in Detecting Bacterial Infection in Patients With Chronic Lung Diseases. *CHEST.* 2016; 150 (4): 1241A. doi: 10.1016/j.chest.2016.08.1353

44. Eg KP, Thomas RJ, Masters IB, McElrea MS, Marchant JM, Chang AB. Development and validation of a bronchoscopically defined bronchitis scoring tool in children. *Pediatr Pulmonol.* 2020; 55(9): 2444-2451. doi: 10.1002/ppul.24924. PMID: 32584469.

45. Laine L, Perry JD, Lee J, Oliver M, James AL, De La Foata C et al. A novel chromogenic medium for isolation of *Pseudomonas aeruginosa* from the sputa of cystic fibrosis patients. *J Cyst Fibros.* 2009; 8(2): 143-9. doi: 10.1016/j.jcf.2008.11.003. PMID: 19097827.

46. Weiser R, Donoghue D, Weightman A, Mahenthiralingam E. Evaluation of five selective media for the detection of *Pseudomonas aeruginosa* using a strain panel from clinical, environmental and industrial sources. *J Microbiol Methods.* 2014; 99: 8-14. doi: 10.1016/j.mimet.2014.01.010. PMID: 24472675.

47. Singh AK, Bhunia AK. Optical scatter patterns facilitate rapid differentiation of Enterobacteriaceae on CHROMagar™ Orientation medium.

Microb Biotechnol. 2016; 9(1): 127-35. doi: 10.1111/1751-7915.12323. PMID: 26503189.

48. Bittar F, Rolain JM. Detection and accurate identification of new or emerging bacteria in cystic fibrosis patients. *Clin Microbiol Infect*. 2010; 16(7): 809-20. doi: 10.1111/j.1469-0691.2010.03236.x. PMID: 20880410.

49. Bosshard PP, Zbinden R, Abels S, Böddinghaus B, Altwegg M, Böttger EC. 16S rRNA gene sequencing versus the API 20 NE system and the VITEK 2 ID-GNB card for identification of nonfermenting Gram-negative bacteria in the clinical laboratory. *J Clin Microbiol*. 2006; 44(4): 1359-66. doi: 10.1128/JCM.44.4.1359-1366.2006. PMID: 16597863.

50. Cipolla L, Rocca F, Armitano RI, Martinez C, Almuzara M, Faccone D et al. Desarrollo y evaluación de una base de datos in house para la identificación rápida de Burkholderia contaminans por EM MALDI-TOF [Development and evaluation of an in-house database for quick identification of Burkholderia contaminans by MALDI-TOF MS]. *Rev Argent Microbiol*. 2019; 51(3): 255-258. Spanish. doi: 10.1016/j.ram.2018.09.001. PMID: 30558855.

51. Fernández-Olmos A, García-Castillo M, Morosini MI, Lamas A, Máiz L, Cantón R. MALDI-TOF MS improves routine identification of non-fermenting Gram negative isolates from cystic fibrosis patients. *J Cyst Fibros*. 2012; 11(1): 59-62. doi: 10.1016/j.jcf.2011.09.001. PMID: 21968086.

52. AbdulWahab A, Taj-Aldeen SJ, Ibrahim EB, Talaq E, Abu-Madi M, Fotedar R. Discrepancy in MALDI-TOF MS identification of uncommon Gram-negative bacteria from lower respiratory secretions in patients with cystic fibrosis. *Infect Drug Resist*. 2015; 8: 83-8. doi: 10.2147/IDR.S80341. PMID: 25995646.

53. Malone JG. Role of small colony variants in persistence of Pseudomonas aeruginosa infections in cystic fibrosis lungs. *Infect Drug Resist*. 2015; 8: 237-47. doi: 10.2147/IDR.S68214. PMID: 26251621.

54. Workentine M, Poonja A, Waddell B, Duong J, Storey DG, Gregson D et al. Development and Validation of a PCR Assay To Detect the Prairie Epidemic

Strain of *Pseudomonas aeruginosa* from Patients with Cystic Fibrosis. *J Clin Microbiol.* 2016; 54(2): 489-91. doi: 10.1128/JCM.02603-15. PMID: 26659208.

55. Fothergill JL, Walshaw MJ, Winstanley C. Transmissible strains of *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis lung infections. *Eur Respir J.* 2012; 40(1): 227-38. doi: 10.1183/09031936.00204411. PMID: 22323572.

56. Kevat A, Carzino R, Massie J, Harrison J, Griffiths AL. Elimination of Australian epidemic strain (AES1) *pseudomonas aeruginosa* in a pediatric cystic fibrosis center. *Pediatr Pulmonol.* 2018; 53(11): 1498-1503. doi: 10.1002/ppul.24173. PMID: 30311750.

57. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 11.0, 2021. URL: <http://www.eucast.org>.

58. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Intrinsic resistance and unusual phenotypes. Expert rules. Version 3.3, 2021. URL: <http://www.eucast.org>.

59. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. EUCAST Guidance Documents. URL: <http://www.eucast.org>.

Для кореспонденції:

Іщенко Оксана Володимирівна,

Дніпровський державний медичний університет

Кафедра мікробіології, вірусології, імунології та епідеміології

м. Дніпро, пл. Соборна, 46 кімн. 422.

Тел. +380961511847

email: med.oksana2017@gmail.com